

脳ドパミン神経細胞はミトコンドリア機能阻害に対して脆弱であることがパーキンソン病モデルの研究等から知られており、TBT の場合も同様のメカニズムが考えられる。

今後、中脳ドパミン神経細胞に対する影響をより詳細に検討するとともに、このような胎生期 - 生後初期ばく露が成熟後にどのような影響を残すかを、再びばく露実験によって確かめる予定である。同時に行動観察を行う準備を整えている。

E. 結論

サリドマイド誘発自閉症モデルラットでは、セロトニン神経の投射先である大脳皮質において、シナプス形成やミエリン形成に異常が生じていることが示唆された。一方、TBT ばく露ラットでは、ミトコンドリア機能阻害による中脳ドパミン神経の異常が示唆された。

「シナプトアレイ」のような焦点を絞った DNA マイクロアレイは、発達期脳における化学物質の時期特異的、部位特異的影響を明らかにする上で効率的な道具となることが確認できた。また、多様な化学物質をこのような方法で分類することで、その作用機序と障害に到る過程を解明し、バイオマーカーの探索に結びつけることができると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし (投稿準備中)

2. 学会発表

- 1) 角田正史、若佐美香、浅川秀雄、高橋理貴、根岸隆之、峡戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、井上葉子、相澤好治、田代朋子：「ラット脳の発達過程に対するトリブチルスズ曝露の影響に関する二世代トキシコジェノミック研究」、第 52 回日本神経化学学会大会 2009 年 6 月 21-24 日 (伊香保)
- 2) 小柳洸志、高橋理貴、根岸隆之、田代朋子：「培養小脳顆粒細胞における低カリウム誘発細胞死に対する甲状腺ホルモン T4 の保護作用」、第 52 回日本神経化学学会大会 2009 年 6 月 21-24 日 (伊香保)
- 3) 根岸隆之、高橋理貴、小柳洸志、大西大空、平野靖史郎、田代朋子：「小脳顆粒細胞におけるジフェニルアルシン酸による酸化ストレスと細胞死」、第 52 回日本神経化学学会大会 2009 年 6 月 21-24 日 (伊香保)
- 4) 河合克宏、富永 - 吉野恵子、谷口直子、御子柴克彦、小倉明彦、田代朋子：「繰り返しグルタミン酸刺激誘発性の長期神経可塑性に伴う遺伝子発現変化の解析」、第 52 回日本神経化学学会大会 2009 年 6 月 21-24 日 (伊香保)
- 5) 澤野恵梨香、高橋理貴、船津尚子、木村洋人、根岸隆之、田代朋子：「GABA 神経伝達機構の発達における甲状腺ホルモンの役割」、第 52 回日本神経化学学会大会 2009 年 6 月 21-24 日 (伊香保)
- 6) 宇野健史、石橋瑛、高橋理貴、根岸隆之、田代朋子：「2 型糖尿病モデル・G

Kラットの脳におけるホモシステイン代謝の変化」、第 52 回日本神経化学学会大会 2009年6月21-24日(伊香保)

- 7) Tomoko Tashiro: “The role of thyroid hormone in CNS development and function”, ISN 9th Advanced School in Neurochemistry, August 19-23, 2009

(Gyeongju, South Korea)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業 分担研究報告書

化学物質の胎内ばく露による情動・認知行動に対する影響の評価方法に関する研究
平成 21 年度研究課題: 「近赤外線酸素モニターを用いた非侵襲的脳機能評価」

研究分担者 成田 奈緒子 文教大学教育学部 教授

研究要旨 生後の情動・認知行動の異常のひとつ、自閉症スペクトラム障害(ASD)について、ヒト被験者に協力して頂いて、近赤外線酸素モニターを用いて非侵襲的に脳機能の評価した。今年度は ASD 児者における、不安への脆弱性を脳機能から測定する目的で、不安尺度 State-Trait Anxiety Inventory (STAI) を用いた特性不安レベルと、近赤外線酸素モニター(NIRS)を用いた情動想起時の前頭葉脳血流の変化を測定し、健常者と ASD 者での比較を行った。健常被験者 19 名での情動想起負荷時の前頭葉血流内酸素化ヘモグロビン (O_2Hb) 濃度の変化を全体平均値として表すと、Rosenkranz らによる報告(Proc.Natl. Acad. Sci. 2003)と同様、情動想起開始とともに平均的に左側優位の O_2Hb 濃度上昇が認められた。一方 ASD 患者及び一部の健常被験者では高い特性不安を有し、これら被験者においては、健常被験者と異なり、右側優位の O_2Hb 濃度変化が多く観察され、これは情動処理機能の差異、及びストレス耐性の低下を示す所見と考えられた。また、情動想起の内容による差異を検討するため、健常者において情動刺激を行った直後に計算タスクを負荷したところ、単位時間当たりの正答数はポジティブ情動刺激後がネガティブ情動刺激後に比較して有意に高い結果 ($p=0.015$, Wilcoxon の符号付き順位検定) が得られた。これらの結果より ASD 者においては、先天性の脳機能障害に起因する不安・ストレス処理における前頭葉の異所性活性化が起こっている可能性が示唆され、これは他の不安レベルが高い一部健常被験者にも共通するものであると思われた。情動想起後の計算タスクにおいては、不安に関連すると思われるネガティブ情動想起後に正答数が落ちたことより、不安への脆弱性を有する ASD 児者では大きくこれら実行機能に関連する前頭葉機能が低下する可能性が考えられ、今後これらの尺度を併用していくことにより、ASD 児者への非侵襲的な脳機能評価の手法として応用していくことが期待される。

A. 研究目的

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder : 以下 ASD) とは、重度の自閉症から高機能自閉症、アスペルガー障害、そしてその周辺にあるどの

定義も厳密には満たさない特定不能の広汎性発達障害を 1 つの連続した障害として捉えたものであり、社会的相互関係の障害 (同調・集団行動の困難)、コミュニケーション能力の障害、反復常同的あるいは

執着的行動（こだわり）の3領域に障害があることで定義される。イギリスのローナ・ウィングが提唱した概念で、スペクトラムとは連続体を意味する²⁾。

不安やストレスに対する脆弱性から起こるさまざまな心身症の発症には前頭葉が関与している。自律神経は視床下部に投射したセロトニン神経に制御されているが、セロトニン神経は図2に示すように脳内に広汎に投射しており、機能も多岐にわたる³⁾。セロトニンは神経伝達物質の一種であり、感情をコントロールし精神を安定させる働きを持つとされ^{4,5)}、扁桃体を介して前頭葉に上行したセロトニン神経は、ドーパミン神経と連携しながら情動の制御、中でも特に不安の制御に関わると考えられている。この前頭葉における情動の処理に関しては、その賦活の程度に個体による左右差があることが知られている。

Rosenkranzらは、ポジティブな情動の想起刺激として極度の幸福や喜びの経験想起させ、ネガティブな情動の想起刺激として極度の恐れや怒りの経験を想起させる情動想起刺激を与えた結果、左右の脳波が非対称になり、一般的に健常者においては左側優位に活性化したことを認めた⁶⁾。一方、強いストレス、すなわちネガティブな情動想起刺激を与えた際に、主に右側前頭葉を優位に賦活する個体は自律神経機能や免疫機能の相対的な低下がみられるとも報告されている⁷⁾。また、暗算タスク遂行時に右側前頭葉を優位に賦活する個体では、皮膚の炎症、湿疹が多く出現する傾向が報告されている^{8,9)}。また、不定愁訴のある不登校児では

State-Trait Anxiety Inventory（以下STAIと略す）を用いた測定において、生まれつきの不安の高さを示す特性不安と測定時の不安の高さを示す状態不安が、ともに健常児よりも有意に高いという結果が得られており¹⁰⁾、不定愁訴と不安の関連が示唆されている。またさまざまな自律神経症状を有する不登校児童において、前頭葉機能を評価するかなひろいテストのスコアが健常児と比較して有意に低かったという報告¹¹⁾もあり、これら不安と不定愁訴の問題には、脳の前頭葉、及び自律神経とこれらを経由するセロトニン神経の働きが関わっていると考えられる。ASD患者においてもセロトニン神経系の先天的な機能障害があると考えられており、このため健常者よりも情動処理を苦手とし、不安を感じやすく、自律神経に異常を来しやすいという特性があると考えられているため、これら前頭葉における情動処理機能や不安のレベル等にも大きな差異があることが推測される¹²⁾。

そこで本研究は、ASD児者の脳機能の特性を、非侵襲的に観察しその診断の補助ツールとしての使用の可能性を探るために、健常者とASD者を用いて情動想起時の前頭葉内の酸素化ヘモグロビン（以下O₂Hbと略す）濃度の変動を測定し、STAIを用いた不安レベルの傾向と合わせ考察することを目的とした。また、情動刺激による実行機能をはじめとする前頭葉機能の変化を客観的に測定するために、情動刺激直後の計算タスクの正答数をポジティブな情動刺激とネガティブな情動刺激での比較検討も行った。

B. 研究方法

1. 対象

いずれの実験に際しても、実験に関して十分な説明を行い書面による承諾を得られ、被験者本人の意思により実験に参加できた被験者のみを用いた。また、本実験の実施内容、及び遂行に関しては、文教大学大学院教育学研究科研究倫理委員会の承認を得ている。

情動想起時の前頭葉機能測定実験に際しては、21～44歳の健常な男女19名（女性15名、男性4名：平均年齢23.7歳）とASD患者2名（30歳女性1名、22歳男性1名）の計21名を対象とした。19名の健常者を健常群と称した。また、情動想起直後の計算タスク実験においては20～40歳の健康な男女（女性9名、男性4名：平均22.4歳）の計13名を対象とした。いずれの被験者も実験当日の体調は良好であると答えた。

2. 方法

情動想起時の前頭葉機能測定実験に際しては、まず被験者に不安尺度の測定を行った。

不安の測定には既報に従い¹³⁻¹⁵⁾、1970年にSpielberger, C. D.によって開発され、1991年に水口らによって日本語版に翻訳されたSTAIを用いた^{16,17)}。STAIは測定時点での不安の強さを示す状態不安と、性格特性としての不安になりやすさを示す特性不安を分けて評価することができる。質問は状態不安尺度・特性不安尺度がそれぞれ20項目、全40項目からなり、4段階評定尺度による自己記入式で回答させ得点化する。両尺度の得点範囲は20-80点で、得点が高いほど状態不安や特

性不安が高いことを示す。今回は、「不安傾向における比較的安定な個人差¹⁸⁾」とされる特性不安尺度を使用し被験者の生まれつきの不安の高さを測定した。

次に、近赤外線酸素モニターを被験者に装着し、二種類の情動想起タスク、すなわちポジティブな情動の想起とネガティブな情動の想起をそれぞれ3分間ずつ行った。以下前者をポジティブ情動想起、後者をネガティブ情動想起と称す。ポジティブ情動想起タスクではこれまでの人生で最も嬉しかったことを、ネガティブ情動想起では最も悲しかったことを想起するよう指示した。これらのタスクを安静を間に挿みながら行い、その間継続的に、左右前頭葉のO₂Hb濃度を近赤外線酸素モニター（Near-infrared spectroscopy, NIRS）（NIRO200、浜松ホトニクス社）を用いて測定した。NIRSは組織に近赤外線を照射し、反射した近赤外線の減衰を測定することによって計測される血管内のO₂Hb、脱酸素化ヘモグロビンの相対的濃度変化から、組織内の酸素状態の変化を経時的に知ることができる。今回は左右の前額部に照射プローブ及び検出プローブを装着し、左右前頭葉におけるO₂Hb濃度の相対的な変化量を測定することによってタスク中の前頭葉の活性の変化を推測した。プローブは両面シールを用いて固定し、アーティファクトを避けるためにプローブの上から黒色布を巻いて太陽光を遮断した。基準値は安静時最終30秒間の平均値とし、タスクを行った際の前頭葉の血流変化を1秒ごとに測定した。

情動想起直後の計算タスク実験におい

では、それぞれ上記実験と同様に情動想起を3分間行った直後に、独自に作成した計算タスクをパソコンのモニター上に一問ずつ提示し、被験者はPC画面に現れた問題を口頭で答え、次の問題にクリックして移ることを繰り返す。そして、単位時間(20秒間)に正答を出した問題の数を引被験者ごとに数えた。計算タスクは小学1年終了程度と同難易度の問題で構成されており、最大で35問が提示されるようになっている。

C. 研究結果

情動想起時の前頭葉機能測定実験を行った際の、19名の健常被験者における前頭葉O2Hb濃度相対値の測定結果の平均値を図1A, Bに示した。

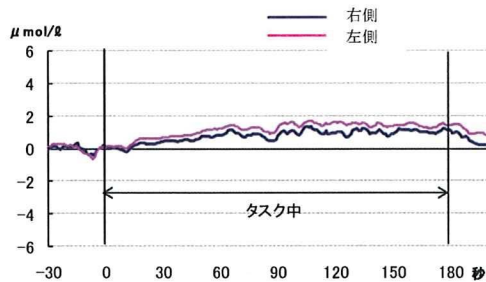


図1A. 健常被験者19名におけるポジティブ情動刺激タスク下での前頭葉内酸素化ヘモグロビン濃度の変化の平均を表す。

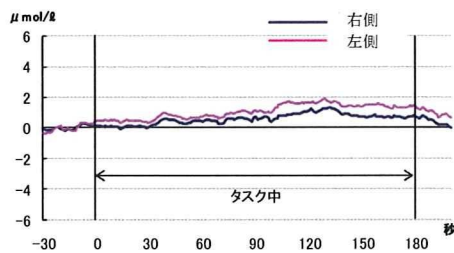


図1B. 健常被験者19名におけるネガティブ情動刺激タスク下での前頭葉内酸素化ヘモグロビン濃度の変化の平均を表す。

その結果、ポジティブ情動想起(図1A)・ネガティブ情動想起(図1B)ともに、タスク開始から終了にかけてO2Hb濃度の経時的な増大が見られた。これらはいずれも、やや左側優位に増加している傾向

が見られ、この結果はRosenkranzらの報告と矛盾しない⁶⁾。

一方、図2A, Bに、情動想起タスクを行った際の、ASD患者1における前頭葉O2Hb濃度相対値の変化を示す。患者1では、いずれの情動想起タスクによっても前頭葉O2Hb濃度が右側優位に上昇する傾向が観察された(図2A, B)。

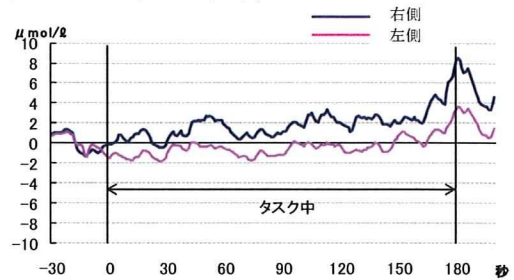


図2A. ASD患者1におけるポジティブ情動刺激タスク下での前頭葉内酸素化ヘモグロビン濃度の変化を表す。

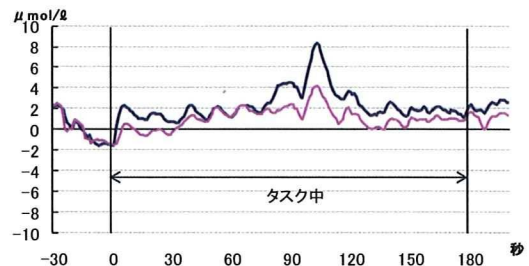


図2B. ASD患者1におけるネガティブ情動刺激タスク下での前頭葉内酸素化ヘモグロビン濃度の変化を表す。

一方患者2では特にネガティブ情動想起タスクにおいてタスク開始とともに前頭葉O2Hb濃度の右側優位の上昇が観察された(図3A, B)。

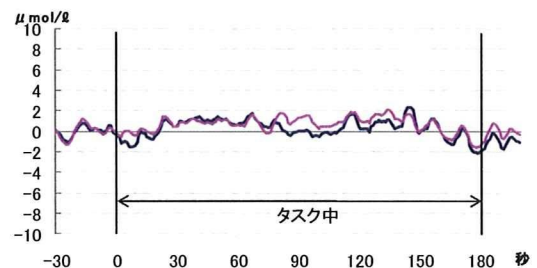


図3A. ASD患者2におけるポジティブ情動刺激タスク下での前頭葉内酸素化ヘモグロビン濃度の変化を表す。

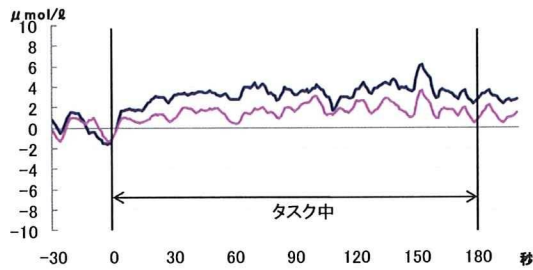


図 3B. ASD 患者 2 におけるネガティブ情動刺激タスク下での前頭葉酸素化ヘモグロビン濃度の変化を表す。

また、情動想起時の前頭葉機能測定実験に参加した被験者 21 名中、STAI による特性不安測定を行った 18 名について、その得点を 3 群に分類し表 1 に示した。健常群 16 名の平均は 42.7 点であった。ASD 患者 A、B ではそれぞれ 61 点、53 点であり、STAI 評価基準によって特性不安が「非常に高い」「高い」と判断され、健常群と比較して高い特性不安を有する傾向が見られた。

STAI 特性不安得点 評価段階基準	ASD 患者 (n=2)	特異的な前頭葉活動を 示した被験者(n=2)	その他の健常群 (n=14)
I (男女 23 以下)	0	0	0
II (男性 24-32 女性 24-33)	0	0	1
III (男性 33-43 女性 34-44)	0	0	7
IV (男性 44-52 女性 45-54)	1	2	6 (うち 1 名は健常者)
V (男性 53 以上 女性 55 以上)	1	0	0

表 1. 健常被験者 19 名及び ASD 患者 2 名に施行した STAI 不安尺度の結果を示す。

図 4 に、健常被験者 13 名に行った、情動想起直後の計算タスク実験における、各情動想起刺激（ポジティブ情動刺激・ネガティブ情動刺激）の直後に実施した計算タスクの正答数結果を示した。

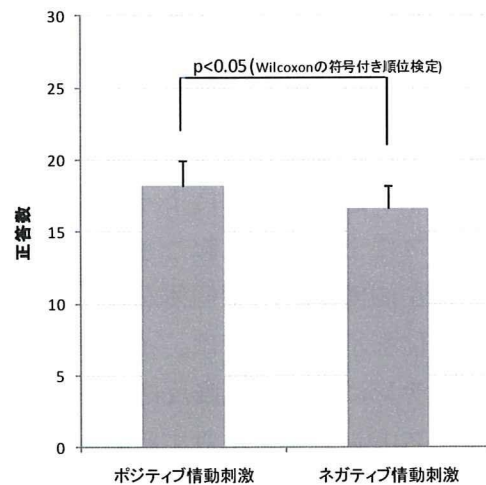


図 4. 健常被験者 13 名における、情動刺激タスク直後に行った計算タスクの正答数を表す。

健常被験者 13 名において、それぞれの平均正答数は静寂時が 16.9 ± 1.4 、ポジティブ情動刺激後が 18.2 ± 1.8 、ネガティブ情動刺激後が 16.6 ± 1.6 であった。また、この結果を Wilcoxon の符号付き順位検定によるノンパラメトリック解析で分析したところ、ポジティブ情動刺激—ネガティブ情動刺激間では $p < 0.05$ の有意差が認められた。

D. 考察

今回、NIRS、TAS9 を用いた情動想起タスク中の前頭葉 O2Hb 濃度変化と自律神経機能変化を検索した結果、健常群ではポジティブ及びネガティブ情動想起タスクを行った際に、タスクとともに左側優位の前頭葉血流内 O2Hb 濃度の経時的な上昇が観察された (図 1)。この結果から、既報と同様⁶⁾、平均的には健常人において情動想起は前頭葉の活性化刺激であり、多くの場合左側優位の活性化が観察されることが推測された。

一方今回測定した ASD 患者 2 名においては、特にネガティブ情動想起を行った際に前頭葉血流が右側優位に増加する傾向を示すことが観察された (図 2)。脳波測定を用いて実験を行った既報において、ネガティブ感情やそれによって起こったストレスによって引き起こされる前頭葉活動は左側優位を示す個体が多く、中で右側優位を示す個体では、インフルエンザワクチンに対する免疫反応の相対的低下や、ストレス負荷に対する心拍の上昇が有意に観察されることが報告されている^{6,7)}。さらに、NIRS を使用した谷田らの研究においては、ストレスを負荷されるタスクにおいて、右側優位の前頭葉活性を示す個体は皮膚の炎症、湿疹が多く出現する傾向があることを報告している^{14,15)}。今回得られた NIRS による前頭葉機能測定からは、健常群では既報同様情動の働きと密接に関連し左側優位に賦活する傾向が観察されたが、ASD 患者においては右側優位の傾向がみられたことより、これら ASD 被験者においてはネガティブな感情やストレス負荷による耐性が低下している可能性が示唆された。実際に、ASD 患者では STAI 特性不安得点が健常群平均と比較して高い傾向が認められた (表 1)。

E. 結論

今回の研究では、ポジティブ情動刺激による学習効果の上昇とネガティブ情動刺激による学習効果の低下が傾向として明らかになった。このことは、特にネガティブな情動刺激が、前頭葉の実行機能に影響を与え得る可能性を示唆したもの

であり、特に ADHD を初めとする ASD のスペクトラム群での前頭葉機能異常がさらに学校現場などで受けるネガティブな情動により増強され、それが学習習得度の低下につながるとも考えられる¹⁹⁾。多様な種類の化学物質のばく露によっても引き起こされる可能性のある ASD 児者において、今回用いたような情動刺激タスク下における前頭葉機能変化や不安尺度を指標として用いることは、病態の把握や補助的診断ツールとしての有用性があるかもしれない。そのためには、今後とも引き続きさらに症例数を増やした上で検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

参考文献：

1. 古荘純一，岡田俊：アスペルガー障害とライフステージ—発達障害臨床からみた理解と支援— 診断と治療社 2007
2. Wing, L. 1997. The autistic spectrum. *Lancet* 350:1761-1766.
3. 成田奈緒子：脳の進化で子どもが育つ 芽ばえ社 2006
4. Cook, E. H. J., and Leventhal, B. L. 1996. The serotonin system in autism. *Current Opinion in Pediatrics* 8.
5. Wong-Riley, M. T., and Liu, Q. 2005. Neurochemical development of brain stem nuclei involved in the control of

- respiration. *Respir. Physiol Neurobiol.* 149:83-98.
6. Rosenkranz. M. A., Jackson. D. C, Dalton. K. M, et al : Affective style and in vivo immune response : Neurobehavioral mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(19) :11148-11152
7. Wang. J, Rao. H, Wetmore. S et al : Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(49) :17804-17809
8. Tanida. M, Sakatani. K, Takano. R et al : Relation between asymmetry of prefrontal cortex activities and the autonomic nervous system during a mental arithmetic task : near infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters* 2004;36 69-74
9. 谷田正弘 : 前頭葉活動により顔の肌性格が予測できる—近赤外分光分析法を用いた検討— *Fragrance Journal* 2007;35(1), (317) :93-95
10. 作田亮一, 田副眞美, 成田奈緒子 他 : 不定愁訴を有する不登校児の抱える「不安感」— State-Trait Anxiety Inventory による心理学的評価および SSRI の有効性— 脳と発達 2003;35:394-400
11. 吉川裕子, 永田純代, 興梠文美 他 : 不登校児の現状—前頭葉機能との関連について— *日本小児科学会雑誌* 1995;99(12) :2109-211
12. Chugani, D. C. 2002. Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol. Psychiatry* 7 Suppl 2:S16-S17
13. Suzuki, S., Takasaki, S., Ozaki, T., & Kobayashi, Y. (1999). A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proceedings of SPIE*, 3597, 582-592
14. Tanida, M., Katsuyama, M., & Tagai, K. (2004). Relation between asymmetry of prefrontal cortex activities and the autonomic nervous system during a mental arithmetic task: near infrared spectroscopy study. *Fragrance Journal* 2007; 35(1) :93-95
15. Tanida, M., Sakatani, K., Takano, R., & Tagai, K. (2004). Relation between asymmetry of prefrontal cortex activities and the autonomic nervous system during a mental arithmetic task: Near-infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 369; 68-74
16. Spielberger. C. D, Gorsuch. R. L, Lushene. R et al : Manual for the State-Trait Anxiety Inventory Consulting Psychologists Press,

Inc. 1983

17. 水口公信, 下仲順子, 中里克治: 日本版 STAI 使用手引 三京房 1991

18. 中里克治, 水口公信: STAI 日本版作成への試み 心身医学 1976;16(6):436

19. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. Nat Rev Neurosci. 2002 3(8):617-28

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Masaaki Narita, Akiko Oyabu, Yoshio Imura, Naoki Kamada, Tomomi Yokoyama, Kaori Tano, Atsuko Uchida, Naoko Narita Nonexploratory Movement and Behavioral Alterations in a Thalidomide or Valproic Acid-induced Autism Model Rat. Neuroscience Res. 2010, 66; 2-6

(2) 成田奈緒子 「朝ごはん、どう食べる 朝ごはんの働き (分担執筆) 食材の寺子屋—「食」から日本を考える 2009.10 NPO 法人「良い食材を伝える会」

(3) Naoko Narita, Mami Tazoe, and Masaaki Narita. (分担執筆)

“Obsessive Eating” in “The Handbook of Behavior, Diet and Nutrition.” 2010, in press: Springer, editor, Victor R. Preedy (著書)

(4) 永田友美、成田奈緒子 特別な支援を必要とする児童への実践的支援の試み 教育研究ジャーナル 2009 (2) 19-20

(5) 成田奈緒子 有害化学物質の地域分布と情動・認知行動異常発症との関連—平成 21-23 年度厚生労働省科学研究補助金 (化学物質リスク研究事業) 研究より 教育研究ジャーナル 2009 (2) 7-8

(6) 子どもの脳を育てる生活習慣 エクスナレッジムック イリホリ 2009(1)65-70

(7) 東京都教育委員会 乳幼児期からの子供の教育支援プロジェクト保護者向け資料: 「小さいお子さんを育てている保護者のみなさんへ 乳幼児期を大切に〜心と体の基礎を育てるとき〜」(平成 21 年 11 月作成) (分担執筆) <http://www.nyuyoji-kyoiku-tokyo.jp/download.html> より全文ダウンロード可)

(8) 成田奈緒子 「0~2 歳 能力をグングン伸ばす赤ちゃんの脳とこころを育てる親子レッスン」童夢 2010 (印刷中) (著書)

(9) 子どもの生活習慣づくり支援事業 「事例集」資料 2010 (印刷中)

(10) 「早寝早起き朝ごはん」全国協議会 「早寝早起き朝ごはん」指導者用資料 2010 (印刷中)

2. 学会発表

(1) 国際学会発表

Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders assessed by near-infrared spectroscopy

Akiyuki Saotome, Mami Tazoe, Masaaki Narita, Kaoru Sakatani, Naoko Narita, International meeting for autism research, Chicago, USA 2009.5.7

Immunohistochemical localization of manserin, a novel neuropeptide derived from secretogranin II, in the rat adrenal glands; relevance to stress response mechanism.

Kamada, K, Tano, K, Imura, Y, Oyabu, A, Yokoyaka, T, Narita, N, Tashiro, Y, Uchida, A, and Narita, N.

The 38th Society for Neuroscience Annual Meeting, Chicago, USA
2009.10.17-21

(2) 国内学会発表

成田奈緒子、五月女顕之、樋口大樹、熊倉悠佳 脳血流動態からみた発達障害—神経化学的アプローチに生かせるか—
第52回日本神経化学会大会シンポジウム
2009.6.22-24 伊香保 (シンポジスト)

成田奈緒子 「リズム遊びで早起き元気脳を育てる」 文部科学省「子どもの生活習慣作りフォーラム」

2009.7.31 国立オリンピック記念青少年総合センター

2009.11.14 足立区役所内ホール(

2010.1.24 北海道大学クラーク会館
(いずれも招待講演)

(3) 招待講演会

・三基商事株式会社勉強会招待講演「脳と心の育て方」

2009.4.12 大阪市中央公会堂

2009.4.19 栃木県教育会館

2009.6.20 羽村市生涯学習センター

2009.7.11 名古屋三基商事ビル

2009.8.2 豊岡市民プラザ

2009.9.13 栃木県いわいや

2009.10.4 中京大学文化市民会館

2010.2.27 岡山県サンロード吉備路

2010.3.7 新潟ユニゾンプラザ

・その他招待講演会

2009.4.25 つくば市ケアーズ保育園

2009.5.22 西東京市立泉小学校

2009.6.19 江東区立東川小学校

2009.6.26 日本生体医工学会・専門部会
資生堂ビューティソリューション開発センター

2009.7.1 茨城県 H21 年度特別支援教育コーディネーター研修会茨城県友部市

2009.7.8 宮城県地域活動連絡協議会
指導者研修会 宮城県子ども総合センター大ホール

2009.7.19 柏市発達障害者支援協議会
さわやかちば県民プラザ大研修室

2009.7.21 筑波大学附属久里浜特別支援学校

2009.7.25 すぎな愛育園

2009. 7. 27 多摩地区特別支援教育研究会 立川市女性総合センターAIM	2010. 1. 23 昭島市立共成小学校
2009. 8. 3 つくば市教育研究会生徒指導研究会 つくば市市民研修センター	2010. 2. 16 目黒区保育園研修会 目黒区民センター
2009. 8. 19 埼玉県東部学校栄養士研究会 久喜市ふれあいセンター	2010. 2. 22 千住保健総合センター
2009. 8. 26 西武学園合同研修会 八景島シーパラダイス	2010. 3. 2 古河市家庭教育学級 とねミドリ館
2009. 9. 1 西東京市立芝久保小学校	2010. 3. 11 世田谷区教育委員会 北沢タウンホール
2009. 9. 7 千曲市治田小学校	2010. 3. 13 新宿区教育委員会 大久保地域センター
2009. 9. 8 大宝保育園	2010. 3. 15 北区なでしこ小学校
2009. 9. 10 葛飾区小松中学校	
2009. 9. 30 中野区丸山小学校	H. 知的財産権の登録・申請状況
2009. 10. 15 江東区立亀高小学校	1 特許取得 なし
2009. 10. 16 古河市立上辺見小学校	2 実用新案登録 なし
2009. 10. 19 足立区立東加平小学校	2 実用新案登録 なし
2009. 10. 23 足立区立伊興小学校	
2009. 10. 28 東京都H21年度 社会指導者研修会 東京都ウィメンズプラザ	
2009. 10. 30 茨城県看護協会教育計画研修会 看護協会研修センター	
2009. 10. 31 石岡市立東小学校	
2009. 11. 19 豊島区白鳩幼稚園	
2009. 12. 4 つくば市大曾根小学校	
2009. 12. 11 荒川区立第七峡田小	
2009. 12. 12 足立区子育て支援課事業 足立区ギャラクシティ	
2009. 12. 15 神奈川県内放課後児童指導員研修 秦野市保健センター	
2009. 12. 22 葛飾区内保育士・看護師研修会 葛飾区男女平等推進センター	
2010. 1. 5 津市教育委員会研修会 津市河芸中央公民館	
2010. 1. 9～10 NPO 法人ネージュ スポーツクラブ研修会 十日町市千手コミュニティセンター	

すくすく☆すびろく

ダイキッズを
めざして!

ママ=AI



*保護者の方へ お子さんと一緒に遊びながら生活リズムをチェックしていきましょう。コマはPE3のイラストを切り取って使ってください

小さなお子さんを育てている保護者のみなさんへ

乳幼児期を大切に

〜心と体の基礎を育てるとき〜



ダイキッズ、
ナイトキッズの
指人形とすくすく付き

ナイトキッズ

ダイキッズ

専門家のアドバイス!「教えて、先生!」

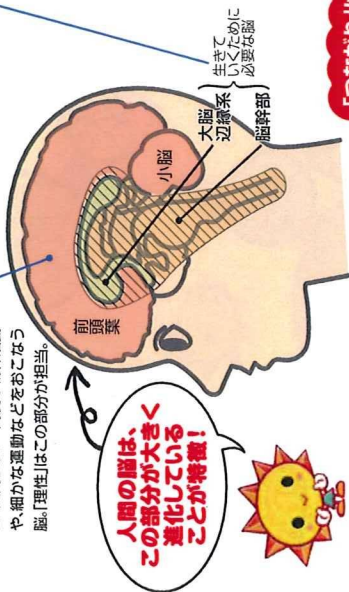
- 成田 奈緒子 先生 神山 潤 先生 鈴木 みゆき 先生
- 文京大学 教授 聖マリアンナ国際センター 和洋女子大学 教授
- 森羅 雅彦 先生 中村 和彦 先生 吉田 伊津美 先生
- 日本大学大学院 教授 山梨大学 准教授 東京学芸大学 准教授

東京都教育委員会

心と体の基礎は脳にある!

【大脳皮質】 人間らしく生きる
高度な機能
考える、計算する、記憶する、言
語のコミュニケーション、情感な
ど“人間らしい”高度な精神活動
や、細かな運動などをこなす
脳。「理性」はこの部分が担当。

【脳幹と大脳辺縁系】
生きていくのに最低限度で不可欠
な機能、本能的な「いのち」の維持を担っ
ている部分。脳の中で最初に発達します。
呼吸、心拍、体温、睡眠、食欲、姿勢の維
持、情動（快・不快、怒り、恐怖など原始
的な感情の動き）など。
ワニもとかげも、ねずみもウサギも、み
んな持っている原始的な部分です。



「つなかり」は
刺激により
つくられる!

② 高度な機能を
司る脳への
つながりができて
大脳が発達する

① まず生命維持に
必要な脳(脳幹)と
大脳辺縁系が発達する

脳幹や大脳辺縁系など、
脳のより原始的な働き
の部分の上に、大脳皮質、前
頭葉が育ちます。
この「脳幹」や「大脳辺
縁系」の部分が「根っこ」
や「幹」にあたる心や体の
基礎の部分です。

基礎(土台)の上に 人間らしさが育つ!

脳と心のメカニズム ~どんな関係!?~

大脳辺縁系で起こった情動を理性的な脳が
うまく制御して、不安を安心に変えたり、
衝動性を自制心で抑えたりします。

このとき、脳の中をつなげているのは、
主にドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン
という神経系です。

セロトニン神経がうまく作られてきくと
働いていると、原始的な“不安”が生じたとき、
それを前頭葉で“安心”に変えることができ
ます。

“不安”や“恐怖”が高度な機能の脳につな
がって“安心”になり、「大丈夫」という理性を
持つて適切な行動を取れる、これがセロトニ
ン神経の重要な働きです。

これが
人間ならではの脳の働きなんだ。
だからお医者さんは「心は頭にある」って
考えているんだ。

「教えて、先生!」

心を健やかに育てるために、乳幼児期はどんなことに気をつければいいの?

朝の光と保護者の笑顔で、“心の要・セロトニン神経”をしっかりとつくることです。

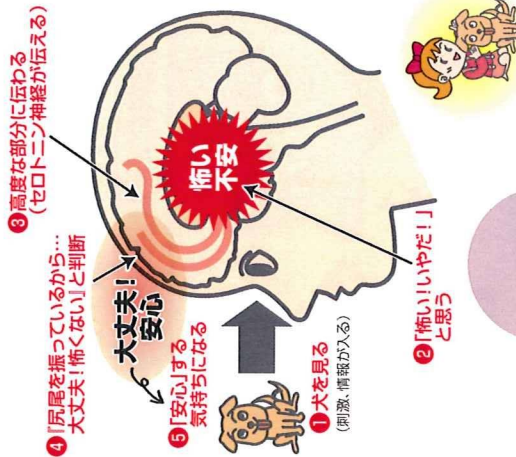
セロトニン神経は、生後約5年間にいろいろな刺激により作られますが、この時期に特に大切な
ことは、おひさまのリズム（朝は明るく、夜は暗く）という刺激を毎日規則正しく提供から与えること
と、たくさん「安心」の経験を積むために、保護者が笑顔で「大丈夫だよ」と安心を生む声かけを
することです。

セロトニン神経がうまく働かない脳では、不安は不安のまま取り除かれず、ストレスが増大。思春
期の悩みや問題に心が答え切れないことか心配です。感情のコントロールもうまくいかず、恐怖や
衝動性を抑えられず、大きな攻撃性を生んでしまう危険性もあります。「キレる」とい言葉が表す状
態は、これに近いものだろうと考えられます。

また、乳幼児期に、安心できる心の要・セロトニン神経がしっかりと作り立てられていれば、マナーやルー
ルを守ることや思いやり、心、勉強を頑張る心などは、失敗や成功を繰り返しながら段階を経て身
につけていくことができます。あれもこれも教えなくてはいけません。と急がなくても大丈夫。乳幼児期は、
「朝の光」と「大丈夫」の声かけで、しっかりと心の基礎を育てましょう。



なりた なるみ
成田 奈緒子 先生
文京大学教育学部 教授
小児科専門医
子供の生活環境を科学的に考え、
発達障害の子の発達を促すことで
その心と体を健康に育てて
あげ、よりよい社会の構築を
よく知ってほしいと考えています。



厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

有害化学物質と発達障害の関連に関する疫学研究

分担研究者 横山 和仁 順天堂大学医学部 教授

研究要旨

発達障害のリスク因子（化学物質、既往歴および社会・経済・心理因子等）を明らかにする目的で、発達障害児と対照児（健常児）の症例-対照研究を中心とする疫学調査を開始した。本研究では、小学校就学前検診のため受診会場に来場した児童、及び保育園、幼稚園、小学校在園・在校の児童・生徒及び保護者に協力を頂いて、非侵襲的に生体試料（毛髪、抜去歯）を収集し、重金属や微量元素などの含有濃度を測定する。同時に保護者に調査票（質問紙）調査を行う（対象児童の発達状況、妊娠中の薬物摂取歴、妊娠中の感染症罹患などの妊娠経過、生後の発達発育歴など）。本年度は、質問紙を 228部回収し、集計を行った。また、生体試料は、毛髪を223検体、歯牙を186検体収集した。一方、化学物質（重金属、微量元素等）の測定条件を定めるため、予備実験として、歯（治療のため抜歯されたもの）のサンプルをボランティアから収集し、これを分析した。

研究協力者

黒澤美智子 順天堂大学医学部 准教授
篠原 光代 同 専任准教授
松川 岳久 同 助教
宇野洋太 よこはま発達クリニック医師
内山登紀夫 よこはま発達クリニック院長・福島大学大学院教授
天笠光雄 東京医科歯科大学大学院教授
山城正司 同 講師
柚木 泰広 同 医員

A. 本研究の目的

精神・知能的な障害や身体的な障害を伴う発達遅延は発達障害と呼ばれる。このうち、社会性やコミュニケーションの障害、ならびに常同的行動、興味、あるいは活動の存在を特徴とする障害は広汎性発達障害と定義され、自閉性障害（自閉症）、レット障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害、および特定不能の広汎性発達障害が含まれる。なお、知能指数が高いものは高機能広汎性発達障害と呼ばれることがある。

今回の研究では発達障害のリスク要因

(化学的および社会心理学的因子) を疫学調査により明らかにする。

B. 方法

1. 発達に関する質問紙の配布、歯や毛髪の収集

研究は、予め順天堂大学医学部倫理委員会(受付番号 550、平成 21 年 9 月 8 日承認)、及び三重大学研究倫理委員会(受付番号 1081、平成 21 年 8 月 25 日承認)で審査を受け、承認されてから実施した。また、実施にあたっては、倫理委員会の承認内容に沿い、対象者に研究目的、内容等を記した文書を配布し、これには質問紙や抜けた乳歯・毛髪などを返送してくれたことで同意とみなすと明記した。調査票(質問紙)などの回収は無記名とし、個人情報収集は行わなかった。対象者は、乳歯が抜ける頃である保育園、幼稚園、または就学前健診の児童の保護者で、本調査の趣旨を理解し協力を申し出た者とした。

協力者の得られた施設は、なかふらの保育園(北海道)、メリーランド保育園(栃木県)、大宝保育園・しらはね保育園・まつやま中央保育園・川島第二保育園・しろはと保育園・石田保育園・はぐろ保育園・明野保育園・まつばら保育園・結城明照保育園・みくに保育園・真壁保育園・新利根つばさ保育園・ふたば文化幼稚園・きぬふたば文化幼稚園・絹西保育園・ひかり保育園・もみの木保育園・法泉保育園・清水児童館・上辺見小学校・下妻小学校・大宝小学校・騰波ノ江小学校・上妻小学校・総上小学校・豊加美小学校・高道祖小学校・蚕飼小学校・宗道小学校・

大形小学校・大宝幼稚園・上妻幼稚園・騰波ノ江幼稚園・豊加美幼稚園・高道祖幼稚園・ちよかわ幼稚園・石下保育園(以上茨城県)、清水台小学校・丸山小学校・光徳保育園(以上東京都)、つばさ保育園(神奈川県)、津市南が丘小学校・西が丘小学校・白塚小学校・一身田小学校・旭が丘幼稚園・双葉幼稚園・齋宮幼稚園・曙幼稚園・暁幼稚園・長沢保育園・ほうりん保育園(以上三重県)、観音寺中部保育園(香川県)、広島県廿日市市の就学前健診の子どもたち、葦ヶ丘幼稚園・ひとみ保育園・花高保育園・ルンビニ保育園・佐世保中央保育園・春日幼稚園・江永保育園(以上長崎県)、るんぴに保育園(福岡県)、新明保育園(熊本県)であり、また、研究に協力する個人にも質問紙等を配布した。

調査票(質問紙)(文末に添付)には、保護者および児童の属性、行動、発達状況(PARS, Pevasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale)等への記入を求め、生体試料(児童の抜去歯および毛髪)の提供を求めた。その後、説明書、質問紙、生体試料採取ビニル袋および返信用封筒を配布した。総配布数は平成 22 年 3 月現在 5702 である。記入済み質問紙および生体試料(歯および毛髪)は郵送法により回収した。回収した質問紙の回答内容を、入力後 HALBAU 7 により分析した。生体試料(歯および毛髪)については、下記の予備実験を先に行うこととし、測定まで室温にて保管することとした。

PARS は広汎性発達障害の特性の判定と支援に関する困難度を母親に面接し評定

する尺度で、幼児期（就学前）ピーク評定（幼児期の症状が最も顕著な時）と現在評定（幼児用、小学生用、中学生用）で構成されている。幼児期ピーク評定項目は 34 項目あり、本調査では短縮版 12 項目と幼児用の現在評定短縮版 12 項目（調査票の項目 37～48）を用いた。幼児期ピーク評定、現在評定共に各項目の評定に重み付けした合計点で評価される。幼児・児童対象の場合はスコアの合計点がピーク時 5 点以上、幼児期現在評定は 7 点以上で広汎性発達障害が強く疑われるとされている。

ただし、PARS は本来面接で使用するものであり、本調査では母親の自記式であること、また面接で調査された場合でも、PARS の結果のみで判断されることはなく、専門家によって総合的に診断されるものであることに留意すべきであるとされる。

2. 生体試料の分析（予備実験）

一般に、生体試料中の無機元素を分析対象とする場合、採取した試料を洗浄したのち、灰化法により試料中の有機物を分解除去し、無機質のみにする必要がある。今回は、測定手段として原子吸光度計（AAS）を用い、毛髪・歯牙試料についての洗浄法・灰化法の妥当性の検証を行った。

2-a.毛髪

順天堂大学医学部職員より自発的に提供を受けた毛髪を用いて検討を行った。毛髪は非イオン系界面活性剤により洗浄後、乾燥した。乾燥した毛髪試料をステンレス製もしくはセラミック製のはさみで細切・粉末化することにより均質化し、

その一部をフッ素樹脂分解容器に正確に秤量した。これに高純度硝酸（0.4mL）ならびに過酸化水素（0.2mL）を加え、マイクロウェーブ湿式分解装置を用いて分解した。分解液は超純水で適宜希釈したのち、原子吸光度計（AAS）で測定した。今回は、予備検討としてクロム（Cr）、鉛（Pb）濃度および銅（Cu）の 3 元素の濃度を測定した。なお、標準試料には国立環境研究所より提供されている NIES CRM No. 13（Human Hair）を用いた。

2-b.歯牙

順天堂医院および東京医科歯科大学付属病院の受診者より、自発的に提供を受けた智歯を用いて、灰化法の基礎検討を行った。得られた智歯は、純水中で超音波洗浄を行うことにより洗浄した。乾燥したのち粉碎をして、その一部を検体として用いた。マイクロウェーブ湿式灰化、希釈および測定については 2-a と同様に行った。測定対象元素は鉛（Pb）、銅（Cu）を測定した。なお、標準試料には、歯のマトリックスに近似すると考えられる NIST SRM 1486（Bone Meal）を用いた。

C. 結果

1. 就学前健診における調査

2009. 9. 21～2010. 1. 22 における回収数は 228 であった（配布の 4.0%）。回答者は、母親 219（96.1%）、父親 7（3.1%）およびその他 2（0.9%）であった。

児童は、男児 124（54.4%）、女児 103（45.2%）、無回答 1（0.4%）、また所属は、保育園（保育所）82（36.0%）、幼稚園 33（14.5%）、小学校 79（34.6%）、記載なし 34（14.9%）であった。出生順

位は第1子が118 (51.8%) ともっとも多く、次いで2番目 77 (33.8%)、3番目 28 (12.3%)、4番目 2 (0.9%)、6番目 1 (0.4%) で、無回答が 2 (0.9%) あった。年齢は 2歳 2 (0.9%)、3歳 1 (0.4%)、4歳 3 (1.3%)、5歳 38 (16.7%)、6歳 105 (46.1%)、7歳 28 (12.3%)、8歳 23 (10.1%)、9歳 14 (6.1%)、10歳 6 (2.6%)、11歳 4 (1.8%) および記載なし 4 (1.8%) であった。

現在の居住は、北海道 5、栃木 7、茨城 114、東京 24、神奈川 1、三重 37、京都 1、広島 13、香川 2、長崎 15、福岡 3、熊本 5、および記載なし 1 であった。

出生時の平均体重は、男児 3052 g (± 490.3)、女児 3045 g (± 403.9) で、出生時の妊娠週数は平均 38.9 週 (± 1.99) であった。これまでの発達上の問題ありとした回答は 12 (5.3%) で、内容は 0歳時 (停留辜丸、水腎症、黄疸)、1歳時 (内容不明)、2歳時 (内容不明)、3歳時 (弱視、停留辜丸、言葉が遅い: 2例、発達障害、多動性)、4歳時 (場面かん黙) であった。

対象児童全員のピーク時の得点を示す (対象児の所属無記入の場合は年齢で判断した)。就学前幼児では 5 点以上は 131 例中 20 例 (15.3%)、児童 (小学生) では 18 例 (18.6%)、合計で 228 例中 38 例 (16.7%) であった。

幼児 (就学前) のみの現在評定結果を表 2 に示す。本調査票は幼児期現在評定用であるため、就学前児童のみ分析対象とした。また、ピーク時項目に 2 または 3 と回答し、現在評定項目に無回答の場合

は不明とした。就学前児童で 7 点以上は 131 例中 2 例 (1.6%) であった。

表 1 対象児全員の PARS ピーク時得点別人数 (%)

得点	就学前	小学生	合計
0	41 (31.3)	20 (21.3)	61 (26.8)
1	16 (12.2)	13 (13.8)	29 (12.7)
2	25 (19.1)	21 (22.3)	46 (20.2)
3	15 (11.5)	14 (14.9)	29 (12.7)
4	8 (6.1)	8 (8.5)	16 (7.0)
5	4 (3.1)	4 (4.3)	8 (3.5)
6	8 (6.1)	5 (5.3)	13 (5.7)
7	5 (3.8)	7 (7.4)	12 (5.3)
8	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
9	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)
10	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)
不明	6 (4.6)	3 (3.1)	9 (3.9)
計	131 (100)	97 (100)	228 (100)

表 2 対象児のうち幼児のみの PARS 得点別人数 (%) : 現在評定

得点	人数 (%)
0	27 (20.6)
1	13 (9.9)
2	9 (6.9)
3	8 (6.1)
4	5 (3.8)
5	1 (0.8)
6	1 (0.8)
7	1 (0.8)
8	0 (0.0)
9	0 (0.0)
10	8 (6.1)
不明	131 (100)
計	228 (100)

2. 生体試料の分析 (予備実験)

マイクロウェーブ湿式灰化により、毛髪・歯牙検体とも残渣が残らない液状試料となった。

毛髪検体を均質化するにあたり、ステンレスおよびセラミックのはさみを用いた場合のクロム (Cr) 濃度を比較した。ステンレス製はさみを使った場合には、 0.07 ± 0.06 ppm に対してセラミックス製のはさみを用いた場合には、 0.02 ± 0.01 ppm となった。一方、検体採取時を想定し、毛髪の採取のみにステンレス製はさみを1回だけ使い、その後セラミックスはさみを用いた場合には、全てセラミックス製はさみを用いた場合に比べ顕著なクロム濃度の相違は認められなかった。毛髪標準試料の測定値は、鉛 (Pb) では 4.45 ppm (表示値 4.6 ± 0.4 ppm) と良好な結果となったが、銅 (Cu) では 2.29 ppm (表示値 15.3 ± 1.3 ppm) と低値となった。

歯牙検体については、今回測定を行った鉛、銅ともに標準物質の測定値が表示値より下回る結果となった。鉛では測定値が 0.83 ± 0.24 ppm (表示値 1.335 ± 0.014 ppm)、銅では 0.09 ± 0.04 ppm (参考値: 0.8 ppm) であった。

D. 考察

対象とした幼児・学童の 15 %以上に、PARS ピーク時得点 5 点以上の者が見られた。これらと PARS 得点の高い者とで属性や母親の妊娠前・妊娠中の生活に違いがあるか、採取した歯や髪の毛の測定結果と合わせて確認する予定である。

毛髪・歯牙の灰化のいずれも、マイク

ロウェーブ湿式分解法を用いることができた。毛髪に関しては、これ以上の前処理は必要ないと考えられるが、歯牙中の無機元素を分析対象とする場合は、原子吸光光度法を測定手段とする場合には、試料中のマトリックスが分析に影響を与える可能性がある。測定手段に ICP-MS 等の原子吸光光度法より高感度の手法を用いるか、キレート樹脂等によるさらなる前処理が必要と考えられる。

E. 結論

PARS を含む質問調査を予備的に実施する事ができた。今後、データを追加するとともに、総合的な解析を行う必要がある。試料中の微量元素の測定について正確性を高めるために、前処理および分析条件のさらなる検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

I. 文献

Brown CJ et.al: A sampling and analytical methodology for dental trace element analysis. *The Analyst* 127: 319-323, 2002.

Harkins DK, Susten AS: Hair Analysis: Exploring the State of the Science. *Environmental Health Perspectives* 111:576-578, 2003.

Yoshinaga J et. Al: New human hair certified reference material for

methylmercury and trace elements.

Fresenius' Journal of Analytical
Chemistry 357: 279-283, 1997.

PARS 委員会 (編著) : PARS (Pervasive
Developmental Disorders Autism Society
Japan Rating Scale) 広汎性発達障害日
本自閉症協会評定尺度。スペクトラム出
版社、東京、2008